



TITLE:

Exercise intervention increases expression of bone morphogenetic proteins and prevents the progression of cartilage-subchondral bone lesions in a post-traumatic rat knee model( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Iijima, Hirotaka

---

CITATION:

Iijima, Hirotaka. Exercise intervention increases expression of bone morphogenetic proteins and prevents the progression of cartilage-subchondral bone lesions in a post-traumatic rat knee model. 京都大学, 2017, 博士(人間健康科学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20297>

RIGHT:

京都大学	博士（人間健康科学）	氏 名	飯 島 弘 貴
論文題目	Exercise intervention increases expression of bone morphogenetic proteins and prevents the progression of cartilage-subchondral bone lesions in a post-traumatic rat knee model （ラット外傷性変形性膝関節症モデルに対する運動介入は骨形成蛋白の発現を増大させ関節軟骨 - 軟骨下骨病変の進行を予防する）		
（論文内容の要旨）			
【背景】			
変形性膝関節症（Knee Osteoarthritis: 膝 OA）の病態の中心は関節軟骨の変性であるが、近年では病態の認識が改まり、発症早期より生じる軟骨下骨の構造的変化が、関節軟骨変性を助長する可能性が指摘されるようになった。しかし、このような新しい認識を考慮した、膝 OA 進行予防を目的としたリハビリテーション研究は遅れた状況にある。ヒトを対象とした研究では、関節組織の仔細な変化を捉えることが困難であるため、本研究では、ヒト膝 OA を疑似的に再現したラット膝 OA モデルを用い、緩徐トレッドミル運動（Treadmill Walking: TW）が関節軟骨、軟骨下骨に与える影響を組織学的に検討することを目的とした。			
【方法】			
12 週齢の Wistar 系雄性ラットの膝関節に外科的処置（前脛骨半月靱帯切離）を施し、膝 OA を惹起する Destabilized Medial Meniscus (DMM) モデルを作成した。その後、8 週間の自然飼育を行う DMM 群（n = 10）、術後 2 日目から 8 週間の TW を行う DMM + TW0-8 群（n = 8）、術後 2 日目から 4 週間の TW を行う DMM + TW0-4 群（n = 8）、早期膝 OA となる術後 4 週時から 4 週間の TW を行う DMM + TW4-8 群（n = 8）に群分けした。その後、膝関節を摘出し、μ-Computed Tomography（μ-CT）を用いて軟骨下骨の様子を観察した。摘出した膝関節から前額断の脱灰組織標本を作成し、関節軟骨、軟骨下骨の様子を光学顕微鏡で観察した。また、免疫組織学的手法を用いて、軟骨細胞と骨芽細胞における骨形成蛋白（Bone Morphogenetic Proteins: BMPs）の陽性細胞率を算出した。			
【結果】			
DMM 群の脛骨内側関節面には多数の骨吸収像が μ-CT 上で観察されたが、TW はその骨吸収像の拡大を予防した。組織学的所見では、DMM 群では脛骨内側関節面の関節軟骨変性ならびに軟骨下骨破壊像が観察されたが、TW はいずれも予防した。さらに、TW は関節軟骨表層の軟骨細胞ならびに軟骨下骨の骨芽細胞における BMP-2、BMP-6 の陽性細胞率を有意に増大させた。TW による OA 進行予防効果や BMP 発現増大効果は、DMM + TW4-8 群において最も顕著であった。			
【考察】			
本研究によって、緩徐な運動介入は、ラット膝 OA モデルにおける関節軟骨変性だけでなく、軟骨下骨の構造的変化も予防することが示された。このような、緩徐な運動介入による膝 OA 進行予防効果の作用機序は不明だが、運動介入が軟骨細胞、骨芽細胞からの BMP 発現を増大させたことは、BMP が膝 OA 進行予防に寄与することを示唆するものであり、今後はこの仮説を検証するさらなる実験研究が求められる。			

【結論】
ラット膝 OA モデルに対する緩徐な運動介入は、軟骨細胞、骨芽細胞の BMP 発現を増大させ、膝 OA 進行を予防した。
（論文審査の結果の要旨）
膝関節内の軟骨下骨の構造的変化は関節軟骨の変性を加速し、変形性膝関節症の発症、進行に関与するとされている。適度な運動は抗炎症性作用を示し、関節軟骨変性を予防することが明らかにされているが、軟骨下骨の構造的変化に与える影響は不明である。
そこで本研究は、変形性膝関節症を疑似的に再現したモデル動物を使用し、運動が膝関節の関節軟骨や軟骨下骨に与える影響を検討した。運動は、過去の報告を基に抗炎症性作用を示すとされる強度に設定し、動物用トレッドミルを用いて複数条件下でモデル動物に負荷した。
その結果、運動は膝関節脛骨側の関節軟骨変性を予防しただけでなく、軟骨下骨の破骨細胞活性を抑制し、μ-CT 上で観察される骨吸収領域の拡大を予防した。設定した複数の運動条件の中でも、既に変形性膝関節症が発症し、関節軟骨変性や軟骨下骨の形態的変化が生じている病期に運動を開始した場合に、変形性膝関節症の進行を最も効果的に予防した。また、運動は、関節軟骨表層細胞や軟骨下骨骨芽細胞における骨形成蛋白発現を増大させた。これらの結果は、運動による関節軟骨変性や軟骨下骨の構造的変化の進行予防と、骨形成蛋白発現増大の関連を示唆している。
以上の研究は、運動が関節軟骨や軟骨下骨に及ぼす影響やそのメカニズムの解明に貢献し、ヒト変形性膝関節症の進行予防策開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（人間健康科学）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 1 月 10 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

